

L10 ANSWER 43 OF 54 CAPLUS COPYRIGHT 2003 ACS on STN
 AN 1997:112885 CAPLUS
 DN 126:122499
 TI Stable isopropylantipyrine preparations
 IN Fuchi, Kumiko; Nishii, Hiroyuki; Shimizu, Takashi; Kato, Keiichi
 PA Sumitomo Pharma, Japan
 SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 7 pp.
 CODEN: JKXXAF

DT Patent
 LA Japanese

FAN.CNT 1

| | PATENT NO. | KIND | DATE | APPLICATION NO. | DATE |
|------|----------------|------|----------|-----------------|----------|
| PI | JP 08325145 | A2 | 19961210 | JP 1995-152292 | 19950526 |
| PRAI | JP 1995-152292 | | 19950526 | | |

AB The prepns. consist of (1) cores contg. .gtoreq.1 pharmacol. active ingredients those cause compositional changes by mixing with isopropylantipyrine (I), (2) a barrier layer as the 1st layer contg. .gtoreq.1 pharmacol. acceptable film-forming agents, (3) the 2nd layer contg. I, and (4) a moistureproofing layer as the 3rd layer contg. water-insol. polymers and water-sol. polymers. Core tablets contg. acetaminophen 20.2, **dextromethorphan-HBr** 2.2, methylephedrine-HCl 2.7, dl-chlorpheniramine maleate 0.3, anhyd. caffeine 3.4, Na L-**ascorbate** 22.5, lactose 16.9, cornstarch 7.2, CM-cellulose Ca 2.6, poly(vinylpyrrolidone) 2.0, isopropamide iodide 0.3, and Mg stearate 0.7 part were coated firstly with 1.2 parts hydroxypropyl Me cellulose, secondly with 13.5 parts I and 2.3 parts hydroxypropyl Me cellulose (II), and thirdly with 1.9 parts II and 0.1 part poly(vinyl acetal) diethylaminoacetate (III) to give tablets. The tablets were kept at 50.degree. for 2 wk to show no changes in the contents nor in the appearance, while control tablets without III showed browning and decrease in some of the contents by the similar treatment.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-325145

(43) 公開日 平成8年(1996)12月10日

| (51) Int.Cl. ⁸ | 識別記号 | 序内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|------------------------------------|------|--------|----------------|--------|
| A 6 1 K 31/415 | AAG | | A 6 1 K 31/415 | AAG |
| | AAH | | | AAH |
| 9/24 | | | 9/24 | M |
| 31/16 | | | 31/16 | |
| 31/165 | | | 31/165 | |
| 審査請求 未請求 請求項の数6 F D (全 7 頁) 最終頁に続く | | | | |

| | | | |
|-----------|-----------------|----------|--|
| (21) 出願番号 | 特願平7-152292 | (71) 出願人 | 000183370 住友製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号 |
| (22) 出願日 | 平成7年(1995)5月26日 | (72) 発明者 | 淵 久美子 大阪府茨木市蔵垣内1丁目3番45号 住友 製薬株式会社内 |
| | | (72) 発明者 | 西井 宏行 大阪府茨木市蔵垣内1丁目3番45号 住友 製薬株式会社内 |
| | | (72) 発明者 | 清水 隆 大阪府茨木市蔵垣内1丁目3番45号 住友 製薬株式会社内 |
| | | 最終頁に続く | |

(54) 【発明の名称】 安定なイソプロピルアンチピリン含有製剤

(57) 【要約】

【目的】 配合変化を防止したイソプロピルアンチピリンを含有する安定な製剤を提供する。

【構成】 ①イソプロピルアンチピリンと配合変化を起こす医薬活性成分を1種類以上含有するコア、②第1層に医薬的に使用可能な皮膜剤を1種類以上含有するバリア層、③第2層にイソプロピルアンチピリンを含有する層、及び④第3層に水不溶性高分子及び水溶性高分子を含有する防湿層からなる安定なイソプロピルアンチピリン含有製剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】①イソプロピルアンチピリンと配合変化を起こす医薬活性成分を1種類以上含有するコア、②第1層に医薬的に使用可能な皮膜剤を1種類以上含有するバリアー層、③第2層にイソプロピルアンチピリンを含有する層、及び④第3層に水不溶性高分子及び水溶性高分子を含有する防湿層からなる安定なイソプロピルアンチピリン含有製剤。

【請求項2】イソプロピルアンチピリンと配合変化を起こす医薬活性成分を1種類以上含有するコアが錠剤である請求項1記載の製剤。

【請求項3】第1層の皮膜剤の量がコアに対し1～10重量%である請求項1または2記載の製剤。

【請求項4】第3層の水不溶性高分子がポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートであり、水溶性高分子がヒドロキシプロピルメチルセルロースである請求項1、2または3記載の製剤。

【請求項5】第3層の組成が、①ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート量が3～25重量%、②ヒドロキシプロピルメチルセルロース量が75～97重量%である請求項1、2、3または4記載の製剤。

【請求項6】イソプロピルアンチピリンと配合変化を起こす医薬活性成分がアセトアミノフェン、ヨウ化イソプロパミド、マレイン酸クロルフェニラミン、臭化水素酸デキストロメトर्फアン、無水カフェイン、またはアスコルビン酸ナトリウムである請求項1、2、3、4、または5記載の製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、互いに配合変化を起こしやすい2種以上の医薬活性成分を安定な単一の製剤とすることに関する。

【0002】

【従来の技術】製剤の設計において、互いに配合変化を起こしやすい2種以上の医薬活性成分を、安定な単一の製剤とする手段として、錠剤においては積層錠および有核錠とする方法、又顆粒剤やカプセル剤では別顆粒とする方法が周知である。特にイソプロピルアンチピリンとアセトアミノフェンは配合禁忌であり、コンプレックス形成により湿潤化し、打錠時にスティッキングを起こすため混合物での連続打錠が不可能であることが知られている。これを改善するために特開平5-163138号公報でイソプロピルアンチピリンとアセトアミノフェンの二層錠とする技術が開示されている。しかし二層錠とするには特別な装置を必要とし、またかぜ薬として多成分配合した場合、小型化しにくい欠点を有している。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】以上のような状況から、本発明は簡便な手法で互いに配合変化を起こしやすい2種以上の医薬活性成分を、安定で且つ小型化した単

一の製剤とすることを目的とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者は前記課題を解決するために鋭意研究した結果、医薬活性成分を含むコアを皮膜剤で被覆し第1層としたのちにイソプロピルアンチピリンを含有する溶液をコーティングして第2層とし、さらに第3層を水不溶性高分子及び水溶性高分子で被覆することにより安定なイソプロピルアンチピリン含有製剤が得られることを見出し本発明を完成した。すなわち、本発明は①イソプロピルアンチピリンと配合変化を起こす医薬活性成分を1種類以上含有するコア、②第1層に医薬的に使用可能な皮膜剤を1種類以上含有するバリアー層、③第2層にイソプロピルアンチピリンを含有する層、及び④第3層に水不溶性高分子及び水溶性高分子を含有する防湿層からなる安定なイソプロピルアンチピリン含有製剤に関する。

【0005】以下、本発明を詳細に説明する。まずイソプロピルアンチピリンと配合変化を起こす医薬活性成分を含有するコアを製造する。イソプロピルアンチピリンと配合変化を起こす医薬活性成分としては、例えばアセトアミノフェン、ヨウ化イソプロパミド、マレイン酸クロルフェニラミン、臭化水素酸デキストロメトर्फアン、無水カフェイン、またはアスコルビン酸ナトリウムが挙げられる。コアとは具体的には錠剤、顆粒剤、細粒剤あるいは医薬活性成分の結晶等、通常の固形製剤の形態であれば限定はされないが、特に錠剤が望ましい。これらの製造法自体は公知の方法により行えばよい。この時、所望により医薬的に使用可能な添加剤、例えば、乳糖、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等の賦形剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤を適宜配合してもよい。

【0006】このようにして得られたコアに、順次各層を被覆する。被覆方法は自体公知のコーティング法及び装置により行えばよく、例えばパンコーティング法、流動層コーティング法、遠心流動コーティング法等が例示される。

【0007】まず第1層の被覆を行う。皮膜剤としては、特に限定はされないがヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の水溶性高分子が好ましい。皮膜量としてはコアに対し1～10重量%であることが望ましい。

【0008】次に、イソプロピルアンチピリンを添加した溶液をコーティングする。このとき、皮膜剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の水溶性高分子が選ばれ、使用量としてはイソプロピルアンチピリンの5

～30重量%が望ましい。

【0009】本発明の製剤の第3層は水不溶性高分子及び水溶性高分子からなるが、特に好ましくは、①ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート（3～25重量%）：②ヒドロキシプロピルメチルセルロース（75～97重量%）の組成の皮膜が望ましい。

【0010】また、このときコーティング液中には必要に応じて粘着防止剤、着色剤、矯味矯臭剤、可塑剤、崩壊剤、あるいは消泡等の目的で界面活性剤等を添加することができる。第3層はイソプロピルアンチピリン由来のウィスカーを防止し安定性を向上させること、イソプロピルアンチピリンの苦みをマスクすること、および美しい外観によって商品価値をたかめること等の理由により、施すものである。

【0011】

【実施例】次に実施例および比較例により本発明を具体的に説明するが、本発明は何らこれらに限定されるものではない。

実施例 1

アセトアミノフェン20.2重量部、臭化水素酸デキストロメトルフエン2.2重量部、塩酸メチルエフェドリン2.7重量部、dl-マレイン酸クロルフェニラミン0.3重量部、無水カフェイン3.4重量部、L-アスコルビン酸ナトリウム22.5重量部、乳糖16.9重量部、トウモロコシデンプン7.2重量部およびカルボ

キシメチルセルロースカルシウム2.6重量部からなる混合末にポリビニルピロリドン2.0重量部およびヨウ化イソプロバミド0.3重量部を溶解したエタノール溶液を均一に分散させ、湿式造粒・乾燥した後、ステアリン酸マグネシウム0.7重量部を添加・混合して顆粒を得る。これを打錠して得た素錠に、1層目としてヒドロキシプロピルメチルセルロースを1.2重量部コーティングし、（これを以下FC（I）皮膜と称する）その後2層目としてイソプロピルアンチピリン13.5重量部、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2.3重量部をコーティングする。（これを以下FC（II）皮膜と称する。）そして最後に3層目としてヒドロキシプロピルメチルセルロース1.9重量部およびポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート（AEA）0.1重量部をコーティングする。（これを以下FC（III）皮膜と称する。）

【0012】比較例 1

実施例1において、FC（I）皮膜のヒドロキシプロピルメチルセルロースのコーティング量を0.4重量部としたほかは同様にして目的の製剤を作製した。

【0013】比較例 2

実施例1において、FC（III）皮膜中にポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートを添加しないことのほかは、同様にして目的の製剤を得た。

5
表1

6

| 組成 | | 実施例1 重量部 | 比較例 1 | 比較例 2 |
|--------|------------------------|-------------|----------|----------|
| 錠 剤 | アセトアミノフェン | 20.2 | | |
| | 臭化水素酸デキストロメトर्फアン | 2.2 | | |
| | d l-塩酸メチルエフェドリン | 2.7 | | |
| | dl-マレイン酸クロルフェニラミン | 0.3 | | |
| | 無水カフェイン | 3.4 | | |
| | ヨウ化イソプロパミド | 0.3 | 同 左 | 同 左 |
| | L-アスコルビン酸ナトリウム | 22.5 | | |
| | 乳糖 | 16.9 | | |
| | トウモロコシデンプン | 7.2 | | |
| | カルボキシメチルセルロースカルシウム | 2.6 | | |
| | ポリビニルピロリドン | 2.0 | | |
| | ステアリン酸マグネシウム | 0.7 | | |
| | ヒドロキシプロピルメチルセルロース | 1.2 | 0.4 | 1.2 |
| F | ヒドロキシプロピルメチルセルロース | 2.3 | | |
| C | イソプロピルアンチピリン | 13.5 | 同 左 | 同 左 |
| F | ヒドロキシプロピルメチルセルロース | 1.9 | | 2.0 |
| C | ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート | 0.1 | 同 左 | — |
| 合 計 | | 100 | 99.2 | 100 |

【0014】比較例 3 30*リンを素錠中に含有した製剤を調整した。
実施例1と同一組成を有するが、イソプロピルアンチピ*

表2

8

| 組成 | | 比較例3 (重量部) |
|--------|------------------------|------------|
| 錠 剤 | アセトアミノフェン | 20.2 |
| | イソプロピルアンチピリン | 13.5 |
| | 臭化水素酸デキストロメトルファン | 2.2 |
| | d1-塩酸メチルエフェドリン | 2.7 |
| | d1-マレイン酸クロルフェニラミン | 0.3 |
| | 無水カフェイン | 3.4 |
| | ヨウ化イソプロバミド | 0.3 |
| | L-アスコルビン酸ナトリウム | 22.5 |
| | 乳糖 | 16.9 |
| | トウモロコシデンプン | 7.2 |
| | カルボキシメチルセルロースカルシウム | 2.6 |
| | ポリビニルピロリドン | 2.0 |
| | ステアリン酸マグネシウム | 0.7 |
| FC | ヒドロキシプロピルメチルセルロース | 1.2 |
| FC | ヒドロキシプロピルメチルセルロース | 2.3 |
| F | ヒドロキシプロピルメチルセルロース | 1.9 |
| C | ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート | 0.1 |
| 合 計 | | 100 |

【0015】試験例

1. 外観変化および安定性

実施例1および比較例1より得られた錠剤についてそれぞれ*30

* それぞれ50℃密栓の条件下で2週間保管し、外観変化と安定性について比較した。結果を表3に示す。

表3

| 保管条件 | | 実施例1 | 比較例1 |
|------------------|------------------|----------------|------------------------|
| 外 観 変 化 | 50℃ (瓶密栓) 2週間 | ○ | × 褐色に変化 |
| 安 定 性 | 50℃ (瓶密栓) 2週間 | 含量低下は みられず。 | 含量低下し た成分が みられた。 |

(結果) FCI皮膜が素錠に対して0.4重量%と少量の比較例1では保管2週間でかなりの変色を示し、含量の低下も観察された。これに対して、本発明の実施例1においては変色はみられず、含量が低下した成分もなく良好な安定性を示した。

【0016】2. 外観変化

実施例1および比較例2より得られた錠剤についてそれぞれ*50

* それぞれ50℃密栓の条件下で2週間保管し、外観変化について比較した。結果を表4に示す。

表4

| | ウィスカ-発生の有無 |
|------|------------|
| 実施例1 | - |
| 比較例2 | ++ |

(結果) 比較例2では激しくウィスカが発生したのに*

表5

| 保管条件 | | 実施例1 | 比較例3 |
|------|------------------|-------|-----------------------|
| 物性 | 打錠中の杵つき | 観察されず | 杵つきおよびターンテーブル上での顆粒の溶融 |
| 外観変化 | 50℃ (瓶密栓) 2週間 | ○ | × 褐色に変化 |

(結果)

1. 物性について

イソプロピルアンチピリンとアセトアミノフェンが共存すると配合変化を起こし融点降下が生じるため、打錠中の摩擦熱等によっても顆粒が溶融する現象が観察される。よって、皮膜中にイソプロピルアンチピリンを添加しアセトアミノフェン等と隔離した実施例1では打錠障害は観察されなかったが、両者が共存する比較例3では

2. 外観変化について

比較例3では、イソプロピルアンチピリンとアセトアミノフェン等の相互作用により、湿潤がおこるため激しい※

※変色がみられる。これに対して、実施例1では変色はみられず、品質上、極めて安定であることがわかる。

【0018】

【発明の結果】本発明により得られた製剤は、イソプロピルアンチピリンとアセトアミノフェン、ヨウ化イソプロパミド、マレイン酸クロルフェニラミン、臭化水素酸デキストロメトルファン、無水カフェイン、アスコルビン酸ナトリウム等互いに配合変化を起こし易い医薬活性成分を含有しても、その安定性は維持される。さらに、外観変化を起こしにくく、安定性の良好な製剤である。また、イソプロピルアンチピリン由来のウィスカも防止され、品質上極めて安定な製剤となった。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

A 6 1 K 31/375

A 6 1 K 31/375

31/44

31/44

31/485

31/485

31/52

31/52

47/32

47/32

D

J

Z

47/38

47/38

D

J

Z

//(A 6 1 K 31/415

31:165)
(A 6 1 K 31/415
31:16)
(A 6 1 K 31/415
31:44)
(A 6 1 K 31/415
31:485)
(A 6 1 K 31/415
31:52)
(A 6 1 K 31/415
31:375)

(72)発明者 加藤 啓一
大阪府茨木市蔵垣内1丁目3番45号 住友
製薬株式会社内